

## فتودینامیک تراپی در درماتولوژی: مقاله مروری

## خلاصه

محسن فاتح<sup>۱</sup>داریوش همراهی<sup>۱</sup>

مقاله‌ای که در پیش رو دارید، ترجمه مقاله ای از Choudhary S و همکاران با عنوان Photodynamic therapy in dermatology: a review Lasers in medical sciences سال ۲۰۰۹ منتشر شده است. فتودینامیک تراپی (PDT) برای پیشگیری و درمان سرطان های پوستی غیر ملانومای بکار می رود. تا این اواخر، موارد کاربرد پذیرفته شده برای این روش درمانی محدود به آکتینیک کراتوزیس، کارسینومای سلول بازال ندولر و سطحی و از سال ۲۰۰۶ در بیماری Bowen بوده است. در هر حال دامنه استفاده از PDT در درمان ضایعات غیر بدخیم نظیر آکنه و لگاریس و لیشمانیازیس و به همان میزان در درمان پیری زودرس پوست ناشی از قرار گرفتن در معرض خورشید در حال افزایش است. تولید واسطه های فعال اکسیژن نظیر اکسیژن منفرد به دوز نور بکار گرفته شده و همچنین غلظت و تجمع موضعی ترکیب حساسگر نوری در بافت مبتلا بستگی دارد. اثرات ناشی از سمیت سلولی می تواند باعث تخریب بافت تومورال شده یا اثرات سیستم ایمنی باعث بهبود اختلالات التهابی پوست می گردد. درمان سرطان پوست غیر ملانومای سطحی با استفاده از PDT علیرغم کم بودن تهاجم به بافت اثربخشی زیادی را از خود نشان داده است. همچنین این روش برای دستیابی به نتایج ظاهری عالی، مفید به نظر می رسد.

<sup>۱</sup> گروه لیزر پزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران

**واژه های کلیدی:** فتودینامیک تراپی (PDT)، پورفیرین ها، آکتینیک کراتوزیس (AK)، دیود نوری (LED)

نویسنده مسئول: دکتر محسن فاتح، پژوهشگر گروه پژوهشی لیزر پزشکی جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تلفکس: ۶۶۹۵۲۰۴۰  
پست الکترونیک: mfateh@razi.tums.ac.ir

## مقدمه

اعتقاد بر این است فتودینامیک تراپی (PDT) روشی است که به صورت فزاینده ای برای درمان بیماری ها و اختلالاتی که سیستم های مختلف بدن را درگیر می کنند بکار می رود، سابقه استفاده از این روش را می توان در حدود ۴۰۰۰ سال قبل در تمدن مصر باستان یافت که از ترکیب تجویز خوراکی گیاه Amni majus و تابش پرتو خورشید برای درمان ویتیلیگو استفاده می شد [۴-۱]. یونانی ها و هندی ها نیز کاربرد این دانش را می شناختند به ترتیبی که از دانه های پسرالیا کوریلیفولیا، در درمان پسوریازیس و ویتیلیگو استفاده می کردند، اما به دلایل نامشخصی برای قرن ها بعد از آن بکار نرفت، تا اینکه مجدداً در قرن بیستم در اروپای غربی توسط Niels Finsen دانمارکی و Oscar Raab و Herman von Tappeiner آلمانی مورد توجه قرار گرفت. دو نفر اخیر افرادی بودند که خصوصیات حساسیت به نور آکریدین بر پروتوزوا را مورد مطالعه قرار داده و کشف کردند [۵]. Finsen در سال ۱۹۰۳ برنده جایزه نوبل این کار در فتوتراپی شد. توانایی تجمع موضعی در بافت تومورال، به همراه اثر فتوتوکسیک روی سلول های تومورال، منجر به توسعه فتودینامیک تراپی به عنوان یک ابزار مدرن در درمان سرطان شده است. ۵-آمینولولونیک اسید در سال ۱۹۹۰ توسط Kennedy و همکارانش مورد استفاده قرار گرفت و منجر به یک پیشرفت شگفت انگیز در فتودینامیک تراپی شد.

## تعریف PDT

فتودینامیک تراپی عبارت است از فعال سازی یک ترکیب حساسگر نوری به وسیله یک نور مرئی برای ایجاد نمونه هایی از اکسیژن سیتوتوکسیک و رادیکال های آزاد که بطور انتخابی سلول های در حال رشد سریع را تخریب می کند [۶ و ۷]. PDT ممکن است بسته به اندازه، محل یا تعداد ضایعاتی که منجر به محدودیت کارایی یا پذیرش روش های درمانی رایج می شوند، مزیت داشته باشد.

## مکانیسم عمل

اساس درمان فتودینامیکی بر یک روند چند مرحله ای استوار است. در مرحله اول یک ترکیب حساسگر نوری که در محیط تاریک فاقد سمیت می باشد، به صورت سیستمیک یا موضعی و در شرایط دور از نور تجویز می شود. بعد از اینکه نسبت ترکیب حساسگر نوری در بافت هدف مورد درمان به مقدار مناسب رسید، دوز مشخصی از نور که با دقت تنظیم شده است برای مدت زمان خاصی که بستگی به مقدار انرژی لازم برای فعال کردن ترکیب حساسگر نوری دارد، مستقیماً روی بافت مبتلا تابانیده می شود. مراقبت لازم برای حفظ انرژی در یک سطح ایمن برای بافت های سالم اطراف صورت می گیرد. فعال سازی ترکیب حساسگر نوری ناشی از واکنش های فتوشیمیایی است که عوامل سمی کشنده ای را تولید می کنند نظیر نمونه هایی از

## منابع نوری غیر همدوس

## مزایا

- به علت سطح تابش وسیع در درمان ضایعات پوستی بزرگ کاربرد دارند.
- هزینه پایین و سهولت دسترسی
- ترکیبات حساسگر نوری مختلف با جذب مختلف می تواند بکار رود.

## لیزرها در PDT

ترکیبات نور و مواد شیمیایی بطور گسترده‌ای در درمان بیماری‌های پوستی بکار می روند. این کاربرد وسیع باعث ظهور تفکر PDT گردید. PDT روشی برای درمان بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم پوستی است. این روش بر پایه تجویز یک ترکیب حساسگر نوری است که بطور انتخابی در بافت هدف تجمع می یابد. قرار گرفتن ضایعه در معرض نور مرئی در حضور اکسیژن منجر به آسیب نوری و تخریب بافتی متعاقب آن می شود [۱۰].

مدت کوتاهی بعد از اختراع لیزر در سال ۱۹۶۰، بکارگیری آن در پزشکی شروع شد. ویژگی‌های بنیادین نور لیزر، مانند همدوسی و تک رنگی آنها، لیزر را تبدیل به ابزاری عالی برای یک سری از کاربردها در پزشکی نموده است که از آن جمله می‌توان جراحی، درمان همانژیوما، جوان سازی پوست، از بین بردن موهای زائد و غیره را نام برد [۱۱]. از آنجائی که همدوسی پس از چند دهم میلی متر نفوذ در بافت انسان از بین خواهد رفت، لذا از این خاصیت در PDT استفاده نمی‌شود. نور غیر همدوس به طور وسیعی برای تابش به نئوپلاسم استفاده می‌شود. تفاوت‌های اساسی میان منابع نور غیرهمدوس و لیزرها وجود دارد. منابع تابش لیزری و نور غیرهمدوس برای PDT استفاده شده‌اند و معمولاً اثرات مشابهی را از خود نشان داده‌اند [۱۲]. منابع نوری غیرهمدوس نسبتاً ارزان، مناسب از نظر دسترسی و با عملکرد آسان بوده و شرایط نگهداری آسانی نیز دارند. منابع نوری غیرهمدوس فیلتر شده اغلب نوری را با پهنای باند بیشتری نسبت به لیزرها و LED ها تابش می‌کنند. مقایسه این دو نوع منبع نوری چندان آسان نیست. در این مورد ملاحظات دوزیمتری دقیقی مورد نیاز است [۱۳].

فتودینامیک تراپی با استفاده از لیزرهای پالسی در حال حاضر عمومیت پیدا کرده است اما آثار سوء آن هنوز مشخص نشده است. در مورد استفاده از نور با موج پیوسته در PDT، میزان مصرف اکسیژن می‌تواند فاکتوری کلیدی در تعیین اثرات PDT به شمار آید. محققان بسیاری نشان داده‌اند که کاهش اکسیژن در زمان بکارگیری PDT با یک پرتو موج پیوسته نوری به میزان قابل ملاحظه‌ای با تغییر در میزان فلوتانس جایگزین خواهد شد. نور دارای موج پیوسته با میزان فلوتانس بالا باعث کاهش معنی دار اکسیژن و در نتیجه کاهش اثرات PDT خواهد شد [۱۴]. به عبارت دیگر، افزایش اثرات PDT زمانی

اکسیژن واکنش دهنده با سلول‌های بافت. این رادیکال‌های سمی باعث مرگ سلولی و تخریب بافتی می شوند. کاربرد موفق PDT مبتنی بر تجمع طولانی ترکیب حساسگر نوری در سلول‌های بیمار و خروج سریع از سلول‌های بافت طبیعی می باشد.

- ترکیبات حساسگر نوری: اولین ترکیب حساسگر نوری که برای استفاده بالینی در PDT پذیرفته شد، فتوفرین بود اما به علت معایب متعدد به خصوص حساسیت طولانی مدت نسبت به نور، نسل‌های دوم و سوم ترکیبات حساسگر نوری مورد تحقیق قرار گرفتند. نسل دوم ترکیبات حساسگر نوری عموماً مواد مستقلاً هستند و الزاماً از نوع پورفیرین ها نمی باشند و انتخابی بودن و فعال بودن آنها پذیرفته شده است. نسل سوم ترکیبات حساسگر نوری مکانیسم هدف زایی اضافی دارند برای مثال قابلیت اتصال به آنتی بادی های منوکلونال را دارند.

در حال حاضر در آمریکا، یک محلول محتوی الکل ۵- آمینو لولونیک اسید (ALA) فقط به عنوان یک ترکیب حساسگر نوری پذیرفته شده و در لوله های پلاستیکی بسته بندی شده است که در هر یک دو آمپول شیشه ای وجود دارد که یکی حاوی یک پودر نگهدارنده ALA و دیگری حاوی محلول الکل در آب (Levulan) می باشد. آمپول حاوی یک محلول محتوی اتانول، آب، لارت-۴، ایزوپروپیل الکل و پلی اتیلن گلیکول است. استر متیله ALA یا MAL فقط برای استفاده در اروپا در ترکیب با نور قرمز، به صورت کرم محتوی ۱۶۸ میلی گرم در گرم MAL، منواستارات گلیسرل، الکل ستواستریل، پلی اکسیل استارات، متیل پارابن، پروپیل پارابن، دی‌سدیم ادات، گلیسرین، نفت سفید، کلسترول، ایزوپروپیل میریستات، روغن بادام تصفیه شده، الکل اولئیل و آب خالص است.

کرستینسن و همکارانش [۸] در سال ۲۰۰۷ با انجام مطالعه‌ای مطرح کردند که مقدار مناسب یک رژیم درمانی بر معیارهای فلورسانس پوست طبیعی استوار است. در شرایطی که در زمان انتقال از طریق یک حامل لیپوزومی، حداکثر فلورسانس خود را در غلظت‌های ۰/۵ و ۱ درصد در فاصله ۲ ساعت ایجاد می کند در حالی که ALA در شرایط انتقال از طریق کرم تقریباً در مدت ۸ ساعت به همان میزان غلظت می رسد و در غلظت بیش از ۲۰٪ نشان دهنده ناقل لیپوزومی ارجحیت دارد.

- منابع نوری: هم منابع نوری لیزری و هم منابع نور غیر لیزری برای PDT در دسترس هستند [۹]. لیزرهای قدیمی تر، نظیر لیزر آرگون، لیزر Nd:YAG و لیزر بخار طلا در حال حاضر با لیزرهای دیود جامدی که کوچکتر و ارزان قیمت‌تر هستند جایگزین شده‌اند. نورهای غیر لیزری، شامل لامپ‌های قوس گزنون یا هالوژن فیلتر شده، لوله‌های فلورسانس نور آبی و ردیف‌های دیودی منتشر کننده نور (LED) برای درمان نواحی بزرگی از پوست کاربرد دارند.

وسیله لیزر LPDL با طول موج‌های ۵۸۵، ۵۹۵ و ۶۰۰ نانومتر و نیز منبع نور غیرهمدوس (طول موج ۵۸۰-۷۴۰ نانومتر) مورد تابش قرار داده و نتایج آنها با یکدیگر مقایسه شد. همچنین ۲۴ بیمار که با امولسیون موضعی ۲۰٪ ALA تحت درمان PDT قرار گرفته بودند نیز با همان ترتیب تحت تابش یک منبع نوری غیرهمدوس یا LPDL ۵۸۵ نانومتر قرار گرفتند. بیشترین اثر سمیت در شرایط *in vitro* با LPDL با طول موج ۵۸۵ نانومتر یا پرتو یک لامپ غیرهمدوس با شدت ۵۰ ژول بر سانتیمتر مربع دیده شد. بهبودی کامل در ۷۹٪ از ۱۰۰ بیمار مبتلا به آکتینیک کراتوزیس (AK) درمان شده به وسیله ALA و نیز ۸۴٪ از ۱۰۰ بیمار مبتلا به AK که به وسیله ALA و یک نور لامپ ناهمدوس درمان شده بودند، مشاهده شده است. درد حین درمان به طور معنی‌داری به وسیله LPDL کاهش یافت. ضایعات گروه کنترل (تابش LPDL بدون استفاده از ALA) از بین نرفتند.

فواید استفاده از لیزرها به عنوان منابع نوری برای PDT عبارتند از:

- بیشترین اثرگذاری زمانی می‌تواند دیده شود که طول موج لیزر مورد استفاده بر قله جذب نوری ماده حساسگر نوری منطبق باشد، که این خاصیت مربوط به ویژگی تک فامی لیزر است.
- شدت تابش بالای تولید شده به وسیله لیزرها به کم شدن مدت زمان تابش کمک کرده است.
- لیزرها را در صورت استفاده از فیبر اپتیکی می‌توان برای اندام‌های داخلی نظیر حفره شکمی و ریه نیز مورد استفاده قرار داد.

معایب استفاده از لیزرها به عنوان منابع نوری برای PDT عبارتند از:

- گران قیمت بودن خدمات
- حفظ و نگهداری پیچیده
- لیزرهایی که با استفاده از فیبرهای اپتیکی انتقال می‌یابند فقط برای ضایعات کوچک روی پوست مفید هستند.
- انتخاب منبع نوری ممکن است متأثر از نوع کاربردهای آن باشد.
- برای اهداف درماتولوژی که در آنها نور باید به لایه‌های پوستی نفوذ کند، پراکندگی زیادی رخ داده و بنابراین عمق تأثیر در مورد ALA PDT در طول موج ۶۳۰ نانومتر ۱-۳ میلی متر می‌باشد. تعداد و اندازه ضایعات، ضرورت وجود یک منبع قابل حمل فشرده با یک منبع زمینه‌ای کوچک‌تر، انعطاف‌پذیر، دفعات درمان و هزینه آن نیز فاکتورهای مهم دیگری هستند که باید برای انتخاب منبع نوری مد نظر قرار گیرند.

#### موارد استعمال در درماتولوژی:

در حال حاضر سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) فقط دو روش درمانی ALA PDT و MAL PDT را برای درمان آکتینیک

قابل بررسی خواهد بود که یا موج نوری پیوسته با میزان فلوئنس پایین تر بکار رود یا نور به صورت چند مرحله‌ای استفاده شود. به علاوه سطح اکسیژن در سلول‌های در معرض تابش نور پیوسته بطور بارزی متأثر از درجه پدیده Photobleaching ترکیب حساسگر نوری مورد استفاده است [۱۵].

مکانیسم پیشنهادی PDT با استفاده از نور پالسی اساساً مشابه استفاده از نور با پرتو پیوسته است که بستگی به شرایط نور موجود دارد. به همین دلیل بدون توجه به منبع نور لیزر، آثار سیتوتوکسیک، رابطه مستقیمی با هر دو عامل مصرف اکسیژن طی PDT و نیز Photobleaching بعد از PDT دارد. بنابراین مکانیسم‌های متداول مورد انتظار خواهند بود به هر حال به نظر می‌رسد که اثر سیتوتوکسیک بسته به منبع نور لیزری متفاوت باشد [۱۶].

دلیل عقلانی دیگری نیز برای تفاوت میان اثر سیتوتوکسیک PDT با استفاده لیزر پالسی و یک لیزر با پرتو موج پیوسته گزارش شده است. Mayamoto و همکاران نشان داده‌اند که PDT با استفاده از نور پالسی، نوع خاصی از مرگ سلولی را القا می‌کند که با آنچه که در PDT با استفاده از نور دارای موج پیوسته رخ می‌دهد متفاوت است [۱۷]. با این وجود مطالعات بیشتری برای توضیح جزئیات مکانیسم کاهش اثر PDT با استفاده از لیزر پالسی مورد نیاز است.

لیزرهای معمول مورد استفاده برای فتودینامیک تراپی، Pulsed Dye Laser و لیزرهای دیودی هستند. در یک مطالعه ارزیابی ایمنی و اثربخشی لیزر PDL با پالس بلند (LP PDL) و طول موج ۵۹۵ نانومتر با PDT برای درمان بیماری Actinic Cheilitis (AC)، ۲۱ بیمار تحت درمان با محلول ۲۰ درصد ALA و فعال شده با LP PDL قرار گرفتند [۱۸]. در این مطالعه ۳۷ درصد از بیماران با یک جلسه درمان کاملاً درمان شدند، ۶۸ درصد بعد از ۱/۸ جلسه درمان شده و ۲۱ درصد نیز بعد از سه جلسه درمان شدند. در سه بیمار با AC اروزو، زرد زخمی شدن بعد از عمل رخ داد.

دو منبع نوری که برای درمان برخی از تظاهرات آسیب نوری پوست در دسترس هستند عبارتند از flashlamp- pumped PDL و دیگری flashlamp فیلتر دار یا IPL است. این دو اخیراً همراه با ALA برای ایجاد آسیب نوری بکار می‌روند.

Straswimmer و Grande نشان دادند که IPL و PDL اثر پاسخ-دوز کمی روی فعال کردن روند PDT دارند، اما قابلیت کمتری را نسبت به فلوئنس کمتر نور آبی با موج پیوسته دارا می‌باشند [۱۹].

Karrer و همکاران [۲۰] اثر بخشی PDT با داروی ALA را با استفاده از پالس‌های طولانی لیزر LPDL (در حدود ۱/۵ میلی ثانیه) در شرایط *in vivo* و *in vitro* مورد مطالعه قرار دادند. کراتینوسیت‌های انسانی HaCaT با ALA انکوبه شده بودند و به

کراتوزیس مورد تأیید قرار داده است. کاربردهای تایید نشده و قابل جایگزینی شامل بیماری‌های سرطان سلول‌های پایه‌ای پوست (BCC)، Photo-aging، آکنه و لگاریس، بیماری Bowen و Hidradenitis suppurativa می‌باشند.

در سال ۲۰۰۱ Zeitouni [۱۰] و همکاران در مطالعه‌ای میزان پاسخ کامل ۹۲٪ برای بازال سل کارسینومای سطحی و نیز ۷۱٪ برای ندولار BCC را با استفاده از ALA PDT گزارش کردند. در این میان تعداد مقالات معتبر زیادی برای آزمایش اثربخشی و ایمنی PDT برای کاربرد در موارد مختلف در دسترس هستند.

#### موارد منع مصرف:

کاربرد ALA و MAL در بیماران با علائم زیر ممنوع است:

- حساسیت پوستی در ۴۰۰-۴۵۰ نانومتر

- پورفیری

- حساسیت‌های شناخته شده نسبت به پورفیرین‌ها

- حساسیت شناخته شده به هر یک از ترکیبات محلول ALA

- احتیاط در آزمایش در بیماران مبتلا به حساسیت به سایر طول

موج‌ها

هر دو مورد ALA و MAL در طبقه بندی FDA در طبقه C حاملگی قرار گرفته است و برای استفاده در کودکان تأیید نشده است. مصرف موضعی PDT عمق محدود درمانی دارد که مربوط به محدودیت عمق نفوذ ترکیب حساسگر نوری می‌باشد. این عامل را می‌توان با افزایش برداشت دارو توسط استفاده از افزایش دهنده‌های عمق نفوذ و اقداماتی نظیر یونوفورز و electroporation بهبود بخشید.

#### کاربردها:

آکتینیک کراتوزیس: تومورهای پوستی اپیتلیال بیش از ۹۰٪ از تمام نئوپلازی‌ها را در بیمارانی تشکیل می‌دهد که تحت عمل پیوند اعضا قرار می‌گیرند [۲۱].

آکنه و لگاریس: با افزایش رده‌های مقاوم به آنتی بیوتیک فایده درمان‌های پایه‌ای رایج را کاهش می‌دهد و در این ارتباط نیاز به درمان‌های جایگزین ضرورت می‌یابد. فتوترابی درمان مؤثری برای آکنه می‌باشد و روش شناخته فتودینامیک ترابی نیز به عنوان یک اقدام درمانی نشان داده است که می‌تواند مؤثر باشد. مزایای اصلی PDT در مقایسه با دیگر اقدامات درمانی، نتایج عالی زیبایی آن و نیز میزان بهبودی بالا علیرغم ماهیت تهاجمی کم آن است.

سرطان سلول‌های پایه‌ای پوست: BCCها به میزان زیادی در نواحی سر و گردن تشکیل می‌شوند جایی که خود نیازمند دقت در رعایت درجه بالایی از زیبایی در درمان انتخاب شده است. عموماً برای BCCهای ندولار، برداشتن ضایعه با جراحی، درمان انتخابی است. برای BCCهای با ضخامت بیش از ۲ تا ۳ میلی‌متر، ابتدا باید قسمت‌های برجسته ضایعات برداشته شوند [۲۲]. PDT و لیزر دی

اکسید کربن در جایی تنها گزینه درمانی مورد استفاده بوده و بهترین نتایج درمانی را در زیر گروه BCCهای سطحی به دنبال خواهد داشت. زمانی که این اقدامات به تنهایی بکار روند وقتی که با برداشتن ضایعه توسط جراحی مقایسه شوند محدودیت‌هایی خواهند داشت که از آن جمله می‌توان به عمق محدود نفوذ PDT (جذب در ۲ میلیمتر) اشاره کرد که به صورت بالقوه باعث کاهش کارایی درمان در BCC ندولاری که مقدار ضخامت بیشتری دارد یا به عمق تهاجم یافته است، خواهد شد.

Actinic Cheilitis: این عارضه وضعیت پاتولوژیکی است که عموماً لب پایین را مبتلا می‌کند و به دلیل قرار گرفتن طولانی مدت لب‌ها در معرض تابش اشعه فرابنفش نور آفتاب به وجود می‌آید. همانند آکتینیک کراتوزیس پوست، Actinic Cheilitis یک ضایعه پیش سرطانی به شمار می‌آید و ممکن است به اسکوآموس سل کارسینوما تبدیل شود.

عفونت‌های ویروسی پوست: در اندیکاسیون‌های جدید، انواع زیادی از عفونت‌های ویروسی پوستی که در ارتباط با ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) هستند مانند Verrucae در دست و پاها، کوندیلوما آکومیناتا، زگیل‌های اطراف ناخن، epidermodysplasia verruciformis و نیز ضایعات ویروسی پوستی غیرمرتبط با HPV، مانند molluscum contagiosum و هریس سیمپلکس می‌توانند توسط PDT به خوبی درمان شوند. استفاده از PDT در عفونت‌های HPV مربوط به خصوصیات ضدالتهابی و ضدتکثیری آن در ضایعات درمان شده است که در آنها آزاد شدن رادیکال‌های سیتوتوکسیک باعث آسیب کراتینوسیت‌های آلوده به ویروس HPV شده و منجر به القای آپوپتوز و نکروز انتخابی ضایعه می‌گردد [۲۳].

Cutaneous T-cell lymphoma: بیماری مایکوزیس فونگوئیدس (MF) شایع‌ترین نوع اولیه Cutaneous T-cell lymphoma است. تک ضایعات MF به وسیله درگیری محدود پوست و یک سیر بدون درد مشخص می‌شود. اگر ضایعات نسبت به استروئیدهای موضعی مقاوم باشند، درمان‌هایی مانند شیمی درمانی موضعی، فتوشیمی درمانی و رادیوتراپی نیز قابل انجامند. به هر حال این روش‌ها دارای اثرات جانبی حاد و مزمن هستند و در صورت تکرار و طولانی شدن زمان دوره‌های درمان ممکن است باعث تجمع توکسین‌ها شوند که به مقاومت یا عود مجدد بیماری منجر خواهد شد. فتودینامیک ترابی به دنبال استفاده از ۵-آمینولولولینیک اسید یک درمان بسیار مؤثر برای سرطان‌های اپیتلیال پوستی غیر ملانومایی است. این روش را می‌توان برای موارد Cutaneous T-cell lymphoma استفاده نموده و نتایج موفقی را مشاهده کرد. اخیراً یک تحقیق کارآزمایی بالینی در مورد سلیکون فتالوسیانین PDT-4 Pc در Case Western Reserve University (CWRU، Cleveland, USA) شروع شده است. Pc4 نشان داده است که

وسیعی از اختلالات درماتولوژیک می‌توان انتظار داشت. به علاوه، استفاده از 5-ALA دارای دوره انکوباسیون کوتاه‌تر این امکان را برای بیماران فراهم می‌آورد که تحمل بیمار حین درمان بهبود یابد و متعاقب آن عوارض جانبی کمتری را در دوره‌های بعد از عمل جراحی داشته باشند [۲۵]. (جدول شماره ۱)

جذب شدید طول موج‌های بلندتر، پایداری نوری نسبی، همراه با کاربرد موضعی ترکیبات دارویی با نیمه عمر کوتاه تر از مزایای این روش هستند. در مطالعات پیش‌کلینیکی، T-cell ها آسیب‌پذیری بیشتری را نسبت به کراتینوسیت‌ها به Pc 4-PDT در آپوپتوز القا شده نشان داده‌اند [۲۴].

کاربردهای زیبایی: با ترکیب اثرات نوری حرارتی نور پالسی با اثرات فتوشیمیایی PDT، بهبود اثر زیبایی قابل مشاهده را در طیف

جدول ۱- کارآزمایی‌های انجام شده در زمینه PDT و نتایج آنها

مرجع	مورد تحقیق	نتایج
Braathen و همکاران <sup>۲۶</sup>	بررسی اثر زمان انکوباسیون (۱ در مقابل ۳ ساعت)، غلظت MAL (۱۶۰ در مقابل ۸۰ میلی گرم) و آماده سازی ضایعه در استفاده از MAL-PDT برای درمان آکتینیک کراتوز	برای ضایعات سر و صورت، میزان پاسخ کامل ۷۸٪ برای ضایعات کم ضخامت آکتینیک کراتوز و ۷۴٪ برای ضایعات با ضخامت متوسط آکتینیک کراتوز بعد از ۱ ساعت در مقابل ۹۶٪ و ۸۷٪ بعد از ۳ ساعت انکوباسیون با داروی MAL و غلظت ۱۶۰ mg/g. میزان عود ضایعه در ۱۲ ماه بعد از دو جلسه درمان در هر دو روش مشابه بود (۱۹٪ (۳ مورد از ۱۶ مورد) بعد از ۱ ساعت در مقابل ۱۷٪ (۳ مورد از ۱۸ مورد) بعد از ۳ ساعت با ۱۶۰ mg/g MAL-PDT و کمتر از آن برای ۸۰ mg/g استفاده MAL-PDT (۴۴-۴۵٪)
Fernández-Guarino و همکاران <sup>۲۷</sup>	برای ارزیابی پیامدهای کلینیکی فتودینامیک تراپی در بیماران مبتلا به آکتینیک کراتوز متعدد و تصحیح آن پیامدها با استفاده از تصویرسازی فلوروسانس	بیشترین بهبود برای ضایعات ناحیه صورت بدست آمد که هم نیاز به تعداد جلسات درمانی کمتری داشت و هم عود ضایعات در زمان طولانی‌تری نسبت به ضایعات سایر نواحی صورت گرفت. بیشترین میزان تحمل نسبت به درمان مربوط به ناحیه پشت دست‌ها بود. ناحیه فلوروسانس و کاهش شدت آن در نواحی درمان شده قویاً حاکی از ارتباط بارز با گسترش پاسخ بالینی است.
Tarstedt و همکاران <sup>۲۸</sup>	در یک مطالعه آینده‌نگر باز، اثربخشی و ایمنی MAL-PDT به عنوان یک درمان منفرد با دو جلسه درمانی MAL-PDT با فاصله یک هفته مقایسه شدند.	میزان پاسخ کامل برای ضایعه‌ای با ضخامت کم، بعد از یک جلسه درمان ۹۳٪ بود که مشابه با پاسخ ۸۹٪ بعد از تکرار درمان بود. میزان پاسخ بعد از درمان یک نوبت درمان ضایعه ضخیم تر کاهش پیدا کرد (۷۰٪ در مقابل ۸۴٪)، ولی بعد از تکرار درمان افزایش پیدا کرد (۸۸٪).
Szeimies و همکاران <sup>۲۹</sup>	برای ارزیابی اثر بخشی و قابلیت تحمل PDT با استفاده از LED و MAL موضعی برای درمان آکتینیک کراتوزهای متعدد	MAL-PDT نسبت به Placebo-PDT در میزان پاسخ کامل درمانی ضایعات ارجحیت داشت (۸۳/۳٪) و ( $P < 0.001$ ) و بیماران در تمام ضایعاتشان پاسخ درمانی کامل نشان دادند که نشان داد مصرف موضعی MAL-PDT با استفاده از یک LED، درمان مؤثری برای آکتینیک کراتوزهای متعدد است.
Piacquadro و همکاران <sup>۳۰</sup>	تعیین اثر بخشی و ایمنی PDT با استفاده از ۲۰٪ وزنی حجمی آمینولولینیک اسید هیدروکلراید (Hereinafter ALA) و نور مرئی آبی برای درمان آکتینیک کراتوزیس متعدد ضایعات سر و صورت	میزان پاسخ کامل بیماران، با بهبود ۷۵٪ یا بیشتر ضایعات درمان شده در ۸ تا ۱۲ هفته، به ترتیب ۷۷٪ و ۸۹٪ بودند. بر اساس گروه دارویی این مقادیر به ترتیب ۱۸٪ و ۱۳٪ برای گروه ناقل گزارش شد.
Tschen و همکاران <sup>۳۱</sup>	در یک کارآزمایی فاز IV چندمرکزی، ۷۴۸ ضایعه آکتینیک کراتوزیس در ۱۱۰ بیمار مبتلا با محلول ۲۰٪ ALA درمان شدند و به مدت ۱۲ ماه پیگیری انجام شد.	میزان بهبود بعد از گذشت ۱۲ ماه ۷۸٪ بود. میزان عود (تأیید شده توسط بافت شناسی) بعد از یک سال ۱۹٪ بود.

مرجع	مورد تحقیق	نتایج
Hauschild و همکاران <sup>۳۲</sup>	در دو مطالعه فاز III تصادفی شده کنترل دار، بررسی اثر بخشی و ایمنی patch-PDT در مقایسه با placebo-PDT (طراحی عالی، با ناظر کور از روند درمان، مطالعه AK03) و درمان استاندارد، سرما درمانی (طراحی نه چندان بد، مطالعه باز؛ مطالعه AK 04)	دوازده هفته بعد از درمان، مشخص شد patch-PDT با داروی ALA-۵ نسبت به placebo-PDT برتری دارد ( $p < 0.001$ ) و سرما درمانی ( $p = 0.007$ ) دارد. میزان اثربخشی روی ضایعه پایه ۸۲٪ (در گروه مطالعه AK 03) و ۸۹٪ (در گروه مطالعه AK 04) برای PDT، ۷۷٪ برای سرمادرمانی و ۱۹٪ (در گروه مطالعه AK 03) و ۲۹٪ (در گروه مطالعه AK 04) برای placebo-PDT بود.
Perrett و همکاران <sup>۳۳</sup>	مقایسه MAL PDT موضعی با کرم ۵٪ فلورواوراسیل (5-FU) در درمان بعد از پیوند دیسپلازی اپیدرمال	دو جلسه درمان MAL-PDT در یک هفته انجام شد. کرم 5-FU دوبار در روز برای ۳ هفته بکار برده شد. بعد از ۶ ماه، ۸۹٪ از نواحی درمان شده با PDT، بهبود کامل را در مقایسه با ۱۱٪ پاسخ در مواردی که با 5-FU درمان شده بودند، نشان دادند.
Sami و همکاران <sup>۳۴</sup>	ارزیابی تأثیر فتوتراپی با PDL، IPL و LED برای درمان آکنه ولگاریس متوسط تا شدید	کاهش ضایعات آکنه درمان شده با PDL ۹۰٪ یا بیشتر بود؛ و همراه با PDL و LED کاهش‌های ۴۱/۷٪، ۳۵/۳٪ را به ترتیب گزارش کردند.
Taub <sup>۳۵</sup>	مقایسه IPL، ترکیب رادیوفرکشنی و IPL و نور آبی در فتودینامیک درمانی برای آکنه ولگاریس	ALA-PDT با فعال سازی توسط نور IPL به نظر می‌رسد بهبودی بیشتر، بازگشت دیرتر و ثبات بیشتری نسبت به رادیوفرکشنی (RF) IPL یا فعال‌سازی با نور آبی در درمان آکنه ولگاریس متوسط تا شدید نشان داد.
Morton و همکاران <sup>۳۶</sup>	یک مطالعه باز برای تعیین اثر نورآبی با باند باریک بر روی کاهش ضایعات التهابی و غیر التهابی بیماران مبتلا به آکنه خفیف و متوسط برای ارزیابی پاسخ به درمان	با هشت جلسه ۲۰-۱۰ دقیقه‌ای درمان، کاهش در تعداد ضایعات ملتهب در موارد آکنه‌های خفیف تا متوسط در ۴ هفته، و حداکثر اثر بین ۸ تا ۱۲ هفته مشاهده شد.
Ryou و همکاران <sup>۳۷</sup>	ارزیابی اثر بخشی و ایمنی تزریق درون ضایعه‌ای PDT (ILI)-PDT (ALA) در بیماران با آکنه مقاوم موضعی. بهبودی در گروه PDT با ILI-PDT رایج مورد استفاده (PDT) با کاربرد موضعی (ALA) مقایسه شد.	برتری مشخصی در اثر ILI-PDT بعد از اولین و دومین جلسات PDT ( $p < 0.05$ ) بر اساس شمارش تعداد ضایعات بعد از یک ماه) و تأثیر مشابه کلی بعد از سومین جلسه PDT وجود داشت.
Haedersdal و همکاران <sup>۳۸</sup>	ارزیابی اثر بخشی و ایمنی LPDL به تنهایی در مقابل LPDL در فتودینامیک تراپی با MAL-LPDL برای آکنه ولگاریس	ضایعات التهابی کاهش بیشتری با MAL-LPDL در مناطق درمان شده نسبت به مناطق تحت درمان با LPDL (هفته چهارم ۷۰٪ در مقابل ۵۰٪، $p = 0.003$ ، در ۱۲ هفته ۸۰٪ در مقابل ۶۷٪، $p = 0.004$ ) نشان داد.
Wiegell and Wulf <sup>۳۹</sup>	درمان فتودینامیکی آکنه ولگاریس با استفاده از ۵-آمینولولنیک اسید در مقابل متیل آمینولولینات	مشاهده شد که PDT یک درمان اثر بخش برای کاهش آکنه ولگاریس التهابی است و هیچ تفاوت معنی‌داری در میزان پاسخ بین ALA-PDT و MAL-PDT وجود ندارد. نتیجه ALA-PDT در ضایعات مزمن و شدید، عوارض جانبی بیشتری را بعد از درمان به دنبال داشت.
Rhodes <sup>۴۰</sup>	برای مقایسه میزان عود ضایعات ۵ ساله در BCC ندولار اولیه درمان شده توسط PDT با متیل آمینولولینات موضعی یا جراحی متداول	اکثر بیماران درمان شده با استفاده از PDT توسط متیل آمینولولینات (۸۷٪) در مقایسه با جراحی (۵۴٪) نتایج زیبایی و ظاهری بهتری داشتند. پیگیری طولانی مدت بیانگر تأثیر برتر جراحی بر PDT توسط متیل آمینولولینات در BCC‌های ندولار بود.
Szeimies و همکاران <sup>۴۱</sup>	مقایسه اثربخشی و پیامدهای زیبایی (CO) فتودینامیک تراپی با استفاده از متیل آمینولولینات (MAL-PDT) با جراحی متداول برای BCC‌های سطحی در طول یک دوره یک ساله	بر اساس یافته‌های محققین بعد از ۱۲ ماه، ۹۴/۱٪ ضایعات درمان شده با MAL-PDT در مقایسه با ۵۹/۸٪ برای جراحی پیامدهای عالی یا خوبی داشتند.
Basset-Seguin و همکاران <sup>۴۲</sup>	یک مطالعه چند مرکزی، تصادفی شده مقایسه فتودینامیک تراپی با استفاده از متیل آمینولولینات (MAL PDT) به عنوان یک اقدام درمانی غیر تهاجمی با سرمادرمانی برای BCC‌های سطحی	سرمادرمانی (۱۹٪) منجر به میزان بهبودی قابل مقایسه ای با درمان PDT (۲۲٪) بعد از ۴۸ ماه شد. در پیگیری ۶۰ ماهه، میزان بهبودی تقریباً یکسان بود (۷۵٪ برای PDT و ۷۴٪ برای سرمادرمانی)

مرجع	مورد تحقیق	نتایج
de Haas و همکاران <sup>۴۳</sup>	مقایسه پاسخ sBCC به تابش منفرد و تابش دو برابری در دو گروه متفاوت تابشی ۲۰ ژول و ۸۰ ژول در ۴ تا ۶ ساعت بعد از استعمال یک دوز ۲۰٪ ALA	دوازده ماه بعد از درمان، میزان پاسخ کامل به شدت تابش دوبرابری ۹۷٪ بود، در حالیکه این مقدار برای تابش منفرد ۸۹٪ بود.
Whitaker و همکاران <sup>۴۴</sup>	درمان ترکیبی با دو روش (PDT توسط لیزر CO2) در ۱۲ بیمار، با هدف بهبود کارایی درمان	تمامی ضایعات به درمان پاسخ دادند که بر اساس ارزیابی کلینیکی و بر پایه یک پیگیری منظم ۳ ماهه بود. هیچ عودی طی این زمان مشاهده نشد.
Morton و همکاران <sup>۴۵</sup>	مقایسه اثربخشی، توانایی تحمل، و پیامدهای ظاهری PDT با استفاده از متیل آمینولولینات موضعی با سرمادرمانی یا فلوروووراسیل موضعی برای درمان SCC نوع in situ	در ۱۲ ماه، تخمین زده شد که میزان پاسخ کامل مستمر ضایعات بعد از درمان با متیل آمینولولینات PDT نسبت به سرمادرمانی ارجحیت دارد و بهتر از استفاده از آن با فلوروووراسیل است. پیامدهای ظاهری بعد از ۳ ماه در ۹۴٪ از بیمارانی که با استفاده از متیل آمینولولینات PDT درمان شده بودند در مقابل ۶۶٪ برای آنها که با کرایوتراپی و ۷۶٪ برای آنها که با فلوروووراسیل درمان شده بودند، خوب یا عالی بود و تا ۱۲ ماه نیز باقی ماند.
Varma و همکاران <sup>۴۶</sup>	بررسی ایمنی و اثربخشی منبع نوری با میدان بزرگ، Waldmann PDT 1200، در درمان بیماری Bowen's (BD)، BCC ها و کراتوزهای آفتابی (SK)	در دو جلسه درمانی، ۸۸٪ از ضایعات BD، ۹۵٪ از BCC ها و ۹۹٪ از SK ها بهبود کامل کلینیکی نشان دادند. در ۱۲ ماه میزان پاسخ کامل ۶۹٪ برای BD، ۸۲٪ برای BCC و ۷۲٪ برای SK گزارش شد.
Berking و همکاران <sup>۴۷</sup>	ارزیابی اثربخشی PDT در درمان cheilitis آکتینیک لب تحتانی	بهبود کامل کلینیکی در ۴۷٪ از بیماران و درمان نسبی در ۴۷٪ دیگر از بیماران مشاهده شد. با استفاده از آنالیز هیستوپاتولوژی مقدار باقی مانده بیماری در ۶۲٪ یافت شد.
Smucler and Jatsova <sup>۴۸</sup>	مطالعه مقایسه فتودینامیک تراپی آمینولولینیک اسید به همراه PDL در مقابل PDL به تنهایی در درمان زگیل های ویروسی	هر سه روش درمانی قادر به بهبود زگیل های آلوده با توانایی بالایی بودند (۸۰٪). به هر حال ترکیب درمانی PDT و PDL مؤثرترین روش بود.
Chen و همکاران <sup>۴۹</sup>	برای بررسی اثربخشی و ایمنی استعمال موضعی ALA PDT برای درمان کوندیلوما آکومیناتا	بعد از یک جلسه درمان میزان برداشت کامل ۹۵٪ در گروه ALA-PDT و ۱۰۰٪ در گروه کنترل بود. بعد از دو جلسه درمان با ALA-PDT میزان برداشتن کامل در گروه درمان ۱۰۰٪ شد. میزان عود مجدد در گروه ALA-PDT ۶/۳٪ بود که به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود (p<۰/۰۵، ۱۹/۱٪).
Wang و همکاران <sup>۵۰</sup>	فتودینامیک تراپی با استفاده از آمینولولینیک اسید ۲۰٪ برای درمان زگیل های ویروسی مقاوم به درمان در یک جمعیت آسیایی	پنج بیمار (۴۲٪) از بین رفتن کامل زگیل ها را نشان دادند ۱ بیمار (۸٪) پاک شدن نسبی (بیش از ۵۰٪ کاهش در اندازه زگیل) و ۵ نفر (۴۲٪) باقی ماندن بیماری را گزارش نمودند (کمتر از ۵۰٪ کاهش در اندازه زگیل) و ۱ نفر (۸٪) بدتر شدن بیماری را گزارش کرد (افزایش در اندازه زگیل). عوارض جانبی شامل اریتم خفیف تا متوسط بود، که بیش از ۴۸ ساعت در تمام بیماران به طول نیانجامید.
Bissonnette و همکاران <sup>۵۱</sup>	مطالعه فلوروسانس پلاک های پسوریاتیک و سلول های خون محیطی به وسیله آمینولولینیک اسید خوراکی	نسبت های فلوروسانس بیش از ۱۰ برای پروتوپورفیرین IX (PpIX) بین پوست پسوریاتیک و پوست طبیعی با استفاده از یک دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم از ALA بدست آمد. مشاهده فلوروسانس PpIX در پوست سالم صورت نیز اتفاق افتاد و حساسیت نوری غیراختصاصی فقط در بیمارانی روی داد که دوزهای ۲۰ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم را دریافت کرده بودند.
Robinson و همکاران <sup>۵۲</sup>	پاسخ های بالینی ۱۰ بیمار مبتلا به پلاک های پسوریازیس به درمان های متعدد با فتودینامیک تراپی، با استفاده از ۵-آمینولولینیک اسید و تابش نور مرئی با پهنای باند عریض متعاقب	از مجموع ۱۰ بیمار ۸ نفر از آنها پاسخ های بالینی نشان دادند. از ۱۹ ناحیه درمان شده، ۴ ضایعه کاملاً پاک، ۱۰ ضایعه پاسخ دادند اما پاک نشدند و ۵ عدد از آنها هیچ گونه بهبودی را نشان ندادند.

مرجع	مورد تحقیق	نتایج
Schleyer و همکاران <sup>۵۳</sup>	یک مطالعه تصادفی شده آینده نگر، دوسو کور، مقایسه فاز I/II در ۱۲ بیمار برای بررسی اینکه آیا ALA PDT موضعی به عنوان یک درمان مؤثر برای پلاک های مزمن پسوریازیس محسوب می شود یا خیر؟ انجام شد.	درصد میانگین بهبود به ترتیب ۳۷/۵٪، ۴۵/۶٪ و ۵۱/۲٪ در گروه های درمان شده با ALA درغلظت های ۰/۱٪، ۱٪ و ۵٪ بود. ALA PDT موضعی درمان مناسبی برای پلاک های پسوریازیس نبود که مربوط به فرآیند درمانی پر زحمت و زمانبر می باشد.
Asilian and Davami <sup>۵۴</sup>	مقایسه انگل شناسی و اثر بخشی بالینی PDT در مقابل پارومایسین موضعی در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی دنیای قدیم (CL) ایجاد شده به وسیله لیشمانیا ماژور در ایران	دو ماه بعد از پایان درمان، ۹۳/۵٪ از ضایعات در اولین گروه (که PDT را به صورت هفتگی دریافت کرده بودند) کاملاً پاک شدند در مقابل ۴۱/۲٪ در گروه دوم (دوبار در روز با استفاده از پارومایسین درمان شده بودند) و ۱۳/۳٪ در گروه دارونما.
Gardlo و همکاران <sup>۵۵</sup>	مقایسه اثربخشی PDT همراه با پارومایسین سولفات در ۱۰ ضایعه لیشمانیوز جلدی	تمام ۵ ضایعه درمان شده با استفاده از PDT و دو پلاک درمان شده به وسیله پارومایسین سولفات از نظر بالینی و بافت شناسی پاک بودند. سه ضایعه ای که میزان پاسخ ضعیفی به پارومایسین سولفات نشان داده بودند نهایتاً به درمان های بعدی PDT پاسخ دادند. ده ماه بعد از درمان هیچ عود مجددی وجود نداشت و نتیجه ظاهری بعد از درمان با PDT عالی بود.
Zane و همکاران <sup>۵۶</sup>	ارزیابی اثر بخشی PDT با استفاده از داروی MAL موضعی در درمان ضایعه منفرد MF	از ۵ بیمار مورد مطالعه، بهبود کامل در چهار مورد و بهبود نسبی در یک مورد مشاهده شد. میانه تعداد جلسات درمانی ۶ ( حداقل ۱ و حداکثر ۹) بود. در هیچ موردی عود مجدد در پیگیری ها مشاهده نشد (دوره پیگیری از ۱۲ ماه تا ۳۴ ماه).
Mori و همکاران <sup>۵۷</sup>	گزارشی در مورد درمان موفق ALA PDT در ۳ بیمار مبتلا به لنفوم سلول B جلدی	بهبود کامل در هر ۳ بیمار به حداکثر ۲ جلسه درمانی با فواصل یک هفته بدست آمد.
Lee و همکاران <sup>۵۸</sup>	بررسی فتودینامیک تراپی با استفاده از فتالوسیانین سیلیکون 4 Pc (Pc4-PDT) در کارآزمایی های بالینی لنفوم سلول T جلدی با استفاده از طیف سنجی غیر تهاجمی	این سیستم مجموعه ای از طیف سنجی به همراه PDT برای کار آزمایی های بالینی رایج و پیش از این با کمک Pc 4-PDT و اثبات اهمیت دوزسنجی نوری در مراحل اولیه کارآزمایی های بالینی انجام شده با PDT است.
Edström و Hedblad <sup>۵۹</sup>	پیگیری بلند مدت (۹-۶ ساله) ۱۰ بیمار مبتلا به مرحله پلاکی MF درمان شده با PDT	۳ نفر از ۷ بیمار مبتلا به پلاک MF که رفع بالینی و بافت شناسی را در اولین پیگیری نشان داده بودند، قبل از انجام دومین پیگیری به دلیل مرگ از تحقیق خارج شدند زیرا که مبتلا به مراحل پیشرفته تومورهای MF همراه با متاستازهای آن بوده اند که این متاستازها در ناحیه مورد درمان به وسیله PDT نبود. ۴ بیمار دیگر هیچ عود MF را در ناحیه مورد درمان با PDT نداشتند. چهارمین بیمار با استفاده از متوتروکسات، رتینوئیدها، اینترفرون، Psoralea ultraviolet A (PUVA) و فرابنفش A (UVA1) و رادیوتراپی موضعی برای ناحیه صورت، باسن، ران و گردن قرار گرفته بود. نمونه برداری های انجام شده در دومین پیگیری کاهش انفیلتراسیون لنفوسیتی در تمام ۴ بیمار نشان داد.
Ruiz-Rodriguez و همکاران <sup>۶۰</sup>	برای نشان دادن کاربرد فتودینامیک تراپی با استفاده از محلول موضعی ۵-آمینولولینیک اسید (ALA-PDT) با IPL به عنوان یک منبع نوری برای درمان AK در بیمارانی که جوان سازی با IPL داشتند.	۳۳ تا از ۳۸ AK با دو جلسه درمانی به وسیله ALA-PDT با بکارگیری IPL از بین رفتند. دوره پیگیری ۳ ماه بود.



مرجع	مورد تحقیق	نتایج
Gold و همکاران <sup>۶۱</sup>	برای ارزیابی تماس کوتاه مدت (۳۰-۶۰ دقیقه) ALA-PDT با استفاده از IPL در مقایسه ALA-PDT-IPL با IPL به تنهایی	سیزده بیمار کارآزمایی را به پایان رساندند. سه ماه بعد از اتمام درمان، بهبود در گروه ALA-PDT-IPL در ناحیه درمان بیشتر از ناحیه درمان شده به وسیله IPL تنها برای تمام سطوح آسیب دیده نوری بود: ظاهر پای کلاغی (۵۵ در مقابل ۲۹/۵ درصد)، زبری پوست در لمس (۵۵ در مقابل ۲۹/۵ درصد)، هیپرپیگمانتاسیون نقطه‌ای (۶۰/۳ در مقابل ۳۷/۲ درصد) و تلانژکتازی (۸۴/۶ در مقابل ۵۳/۸). میزان از بین رفتن ضایعات AK نیز بیشتر بود (۷۸ در مقابل ۵۳/۶ درصد).
Zane و همکاران <sup>۶۲</sup>	بیسست بیمار مبتلا به AKهای متعدد (تعداد=۱۳۷) و آسیب نوری شدید صورت تحت درمان قرار گرفتند. MAL، را ۳ ساعت قبل از قرار گرفتن در معرض تابش ۳۷ ژول بر سانتیمتر مربع نور قرمز به صورت پانسمان بسته روی موضع بکار گرفته شد. دو جلسه درمانی در فواصل ماهانه انجام شدند.	میزان از بین رفتن AKها ۸۸/۳ درصد، و امتیاز کلی مورد استفاده برای میزان Photoaging، هیپرپیگمانتاسیون نقطه‌ای، خطوط ظریف، زبری و زردی پوست بهبود یافت، اما چین‌های عمیق، تلانژکتازی‌ها، اریتم سطحی، و هیپرتروفی غدد زیر جلدی تغییری نکرد.
Serrano و همکاران <sup>۶۳</sup>	مطالعه مشتمل بر ۶ بیمار مبتلا به ویتیلیگو که یکی از آنها دارای ویتیلیگوی segmental در سینه و پشت بود. بیماران تحت ۴ جلسه PDT با بکارگیری ALA دو درصد روی ضایعات در فواصل ۳۰ روزه قرار گرفتند.	پیگمانتاسیون پری فولیکولار بعد از اولین جلسه درمان شروع شده، بعد از دومین جلسه تقریباً دو برابر پیگمانتاسیون مجدد مشاهده شد. در پایان درمان، یک پیگمانتاسیون مجدد نسبی در ضایعات در ۴ تا ۶ نفر بیمار مشاهده شد.

## عوارض جانبی

شکایت بیماران از سوختگی و احساس سوزش یا خارش، محدود به ناحیه‌ای است که تحت تابش نور قرار می‌گیرد. این احساسات معمولاً با قطع تابش و پایان درمان از بین خواهند رفت. در AK ها، واکنش‌ها ممکن است با اریتم، ادم، خشکی، ایجاد وزیکول یا سایش همراه باشد و در صورت نیل به درمان مطلوب قابل قبول هستند و می‌توانند در حدود ۷ تا ۱۰ روز هم طول بکشند. این واکنش فتوتوکسیک ممکن است شدت متفاوتی داشته باشد و در بیمارانی که در ۲ روز اول بعد از استعمال موضعی در معرض نور آفتاب و یا نورهای مصنوعی پر قدرت دیگر قرار گیرند، افزایش می‌یابد. واکنش شدید فتوتوکسیک سوختگی شدید، تشکیل وزیکول، پوسته پوسته شدن و peeling در صورت به وجود آمدن، ممکن است به عنوان انتهای طیف شدت و موارد ناخواسته تلقی شود [۵۵].

در یک مطالعه اخیراً مقایسه‌ای میان میزان‌های پاسخ و عوارض جانبی بعد از PDT به دنبال استفاده از ۱۶٪ و ۸٪ داروی MAL با قرار داشتن در معرض تابش نور روز برای درمان بیماری AK انجام شده است. ۳۰ بیمار را که اکثر آنها با درجه‌های پایین AK در نواحی صورت یا پوست سر درمان شده بودند با ۱۶٪ و ۸٪ MAL-PDT در نواحی متقارن بعد از استعمال ضد آفتاب بررسی نمودند. بلافاصله بیماران، بیمارستان را ترک کردند با این دستورالعمل که باقیمانده روز را در نور خارج از منزل بگذرانند. امتیاز درد بیماران حین درمان و قرار

گرفتن در معرض نور به وسیله یک دوزسنج مچی الکترونیکی اندازه‌گیری شد. بعد از ۳ ماه، میزان پاسخ کامل ۷۶/۹٪ برای استفاده از ترکیب MAL ۱۶٪ و ۷۹/۵٪ برای MAL ۸٪ گزارش شد ( $p=0/37$ ). دوزهای تابش نور ۷۰-۸ ژول بر سانتیمتر مربع میزان پاسخ مشابهی را به همراه داشتند ( $p=0/25$ ). بیماران درد خفیف تا متوسطی را حین مواجهه با نور روز بیان نمودند (با میانگین امتیاز درد ۳/۷). هیچ تفاوتی میان امتیازهای درد و اریتم بین نواحی درمان شده با MAL ۱۶٪ و ۸٪ مشاهده نشد [۶۴].

هایپرپیگمانتاسیون [۶۴] و هایپوپیگمانتاسیون [۴۴] هر دو به عنوان عوارض جانبی PDT گزارش شده‌اند. همچنین مواردی مبنی بر کهیر [۶۵] و درماتیت تماسی [۶۶ و ۶۷] متعاقب درمان با MAL مشاهده شده‌اند. درمان‌های موضعی PDT اساساً بسیار ایمن هستند. اگرچه به صورت تئوری، کاربرد موضعی می‌تواند منجر به جذب سیستمیک شود، که اگر تمام محتوای ALA موجود در یک Kerastick کاملاً جذب شود، ALA به مقدار ۵ میلی گرم در هر کیلوگرم برای یک فرد ۷۰ کیلوگرمی جذب خواهد شد. کاربرد موضعی ALA در مقادیر ۰/۰۵ گرم بر سانتی متر مربع تا ۰/۲ گرم بر سانتی مترمربع منجر به ایجاد مقادیر پورفیرین‌های سیستمیک قابل اندازه‌گیری در انسان نخواهد گردید [۶۸].

## دورنما

کاربردهای PDT مفهوم ساده‌ای دارد اما پارامترهای متعددی آنرا پیچیده‌تر می‌سازند و تحقیقات بیشتری برای تعیین پارامترهای مناسب و دقیق برای درمان هر بیماری ضروری می‌باشد. این موارد شامل عوامل موجود در ترکیبات حساسگر نوری نظیر طریقه انتقال و مدت کاربرد آن و پارامترهای مرتبط با نور نظیر طول موج، مدت و شدت تابش می‌باشد.

## منبع

همچنین، PDT بطور گسترده‌ای در بسیاری از موارد تأیید نشده با درصد موفقیت بالا بکار رفته است. تحقیق و اطلاعات بیشتری در مورد کارایی و ایمنی PDT در افراد مبتلا به بیماری‌هایی نظیر آکنه و لگاریس، پسوریازیس و آکتینیک cheilitis تحت درمان قرار گرفته‌اند که لازم است به تأیید FDA برسد. حقیقت آن است که بکارگیری PDT برای کاربردهای زیبایی در درماتولوژی به آهستگی در حال پیشرفت بوده و نیاز به بررسی بیشتر برای کاربرد ایمن و گسترده آن دارد.

1. Choudhary S, Nouri K, Elsaie ML. Photodynamic therapy in dermatology: a review. *Lasers Med Sci* 2009; 24(6): 971-80.